Aus dem Anatomischen Institut der Universität Breslau
(Direktor: Prof. Dr. Blotevogel)

Vitamin B_1 und Milzgewicht

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der Medizin und Chirurgie
der Hohen Medizinischen Fakultät an der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

vorgelegt von

Hans Goldammer

Breslau 1939

Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, e.G.m.b.H., Breslau 1, Ursulinerstr. 1.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

Referent: Professor Dr. Blotevogel
Dekan: Professor Dr. Gottron

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung.

Von Veränderungen, die für den Mangel oder das Fehlen des Vitamins B_1 in der Nahrung wirklich spezifisch sind, sind bisher nur wenige exakt nachgewiesen worden außer etwa der Nebennierenrindenhypertrophie und einer parallel laufenden Reaktion im Hodenzwischengewebe. Ein Großteil der sogenannten Beri-Beri-Symptome war jedenfalls nur Inanitionsfolge, das heißt, eine Folge des Daniederliegens der Magen- und Darmtätigkeit und der damit verbundenen Verringerung der Resorption der Nahrungsbestandteile, die schließlich zum vollständigen Sistieren jeder Nahrungsaufnahme führt. Auch die bei Beri-Beri auftretende Bradykardie und Untertemperatur sind derartige Inanitionsfolgen.

Bereits den ersten Untersuchern, Funk, Douglas und anderen, fiel die außerordentliche Atrophie des lymphatischen Gewebes bei Beri-Beri auf. Der Thymus ist zum Beispiel bei Tauben-Beri-Beri überhaupt nicht auffindbar. Cramer verfolgte diese Befunde weiter bei der Ratte, wo er gleichfalls auffallende Atrophie des Thymus feststellte. Er beschrieb weiterhin eine starke Verminderung der Lymphozyten im Blut, die im Endstadium etwa 1200 betrugen gegenüber 8000 normalerweise. Nach Gabe von Vitamin B trat dann eine rasche Behebung aller dieser Veränderungen auf. Über ähnliche Thymusreduktion bei Vitamin-B-Mangel berichten ferner andere Autoren, wie Lopez Lomba, Gioia und Spence. Diese früheren Versuche beziehen sich jedoch alle auf die komplexe B-Avitaminose, so daß noch nicht klar war, welcher B-Faktor im einzelnen an diesen Veränderungen maßgeblich beteiligt ist. Neuerdings ist die Frage nach etwaigen Beziehungen der B-Vitamine zum lymphatischen Gewebe von Hammar wieder aufgegriffen worden. Er versuchte an Kaulquappen nachzuweisen, daß die im Thymus enthaltene wachstumsfördernde Substanz mit den in der Hefe vorhandenen wachstumsfördernden Stoffen (B-Vitamine) identisch sein soll. Im Gefolge dieser Untersuchungen kam Hammar sogar zu der Auffassung, daß die Lymphozyten möglicherweise Träger von B-Vitaminen sind. Welcher B-Faktor allerdings dabei in Frage kommt, ist aus seinen Arbeiten nicht ohne weiteres ersichtlich, da seine Schlußfolgerungen zum Teil auf den

Untersuchungen älterer Autoren beruhen, die die Atrophie des lymphatischen Gewebes bei der komplexen B-Avitaminose beobachteten. Hammar legt überdies seinen eigenen Untersuchungen die Wachstumsförderung als Testmethode zugrunde, die die wesentlichste biologisch faßbare Eigenschaft des Vitamins B_2 darstellt.

In den vorliegenden Untersuchungen sollte daher die Frage geklärt werden, ob irgendein Zusammenhang zwischen lymphatischem Gewebe und den B-Vitaminen besteht, und zwar im Hinblick darauf, welche Rolle dabei dem Vitamin B_1 zufällt. Es liegt auf der Hand, gerade dieses Vitamin für die etwaigen Veränderungen verantwortlich zu machen, da ja die Thymusatrophie bei der Tauben-Beri-Beri zuerst beobachtet wurde. Dabei erschien es vor allem wesentlich, zu erfassen, was von diesen zu erwartenden Veränderungen bloße Inanitionsfolge darstellt, und was tatsächlich spezifisch in Zusammenhang mit dem Vitamin-B_1-Mangel zu bringen ist.

Material und Methodik.

Als Versuchstiere wurden durchweg weiße Mäuse verwendet. Um möglichst gleichartige vergleichbare Verhältnisse zu bekommen, wurden für die einzelnen Versuche Tiere gleichen Geschlechts und etwa gleichen Gewichts ausgesucht. Zur Beurteilung der Beziehungen des Vitamins B_1 zum lymphatischen System wurde das Milzgewicht der Tiere herangezogen. Nach der Gewichtsbestimmung wurde die Milz in Zenker-Formol fixiert zur späteren histologischen Auswertung. Auf Gewichtsbestimmung von Lymphknoten wurde verzichtet, da bei dem minimalen Gewicht zu große Fehler durch nicht restlos abpräpariertes Binde- und Fettgewebe unvermeidbar sind.

Zunächst wurden in einer Gruppe von 3 Versuchen Tiere ungefähr 3 Wochen vitamin-B_1-frei ernährt, von denen ein Teil eine bestimmte Zeit vor der Tötung Vitamin B_1 subkutan injiziert bekam. Zu diesem Zweck erhielten sie eine vitaminfreie, synthetische Kost, die sich für Versuch Nr. 1 folgendermaßen zusammensetzte:

73% Reisstärke,
25% Casein,
2% Salzgemisch.

Für die Versuche Nr. 2 und 3 wurde sie in folgender Weise variiert:

67% Reisstärke,
6% Rohrzucker,
25% Casein,
2% Salzgemisch.

Zu 100,0 dieses letzteren Kostgemisches wurden noch 10 ccm Sesamöl hinzugefügt. Der Vitamin-B_2-Bedarf wurde durch Lactoflavin-Injektionen gedeckt, und zwar 0,2 ccm = 1/11 mg zweimal wöchentlich etwa vom 10. Versuchstage an. Von der gleichen Zeit an wurden Vitamin A und D in Form von Lebertran zugeführt. Außerdem wurde den Tieren vom 10. Versuchstage ab zweimal täglich 0,5 ccm einer 10%igen Traubenzuckerlösung subkutan injiziert, um den Inanitionsfolgen von seiten der verringerten Darmresorption zu begegnen. Die Versuchsdauer ist bei der Beschreibung der einzelnen Versuche zu ersehen.

Um die Veränderungen des Milzgewichtes im Gefolge von Hungerzuständen zu untersuchen, wurde weiterhin eine Anzahl von Tieren quantitativ unzureichend ernährt, und zwar so weit, daß sie eine Reduktion des Körpergewichts erfuhren, die etwa der bei unserer vitamin-B_1-freien Ernährung auftretenden Gewichtsabnahme entsprach. Die Tiere wurden dabei in Einzelkäfigen gehalten und bekamen eine genau bemessene Nahrungsmenge zugeteilt. Im allgemeinen gelang es jedoch nicht, durch den Hunger stets eine so weitgehende Gewichtsreduktion zu erzielen, wie sie bei der B_1-Avitaminose auftreten kann, da die Tiere vorher eingingen. Während der Hungerkost verabreichte Vitamin-B_1-Mengen sollten in einem weiteren Versuch zeigen, wie weit durch reichliche Vitamin-B_1-Zufuhr die durch Hunger bewirkte Milzatrophie hintangehalten werden kann.

In einer dritten Gruppe von Versuchen wurde der Einfluß von Vitamin B_1 auf das Milzgewicht am normal ernährten, wachsenden Tier durch zusätzliche Vitamin-B_1-Injektionen untersucht. Dabei wurden Tiere im Gewicht von 2½ bis 7½ g verwendet. Sie erhielten täglich, von Zeit zu Zeit ansteigend, bestimmte Mengen synthetischen Vitamins B_1 injiziert.

Ergebnis der Untersuchungen.

Versuch Nr. 1 wurde zahlenmäßig nicht ausgewertet, sondern diente im wesentlichen der Erkundung möglichst günstiger Versuchsbedingungen. Die Tiere hatten ein Anfangsgewicht von 14—15 g. Es zeigte sich, daß im Verlaufe einer B_1-Avitaminose bei den Tieren ein Absinken des Körpergewichts bis zu etwa 45% stattfinden kann. Das Milzgewicht, das bei Tieren von 14—15 g etwa um 50—60 mg liegt, sank während der Versuchszeit bis auf etwa 10 mg. Typische B_1-Mangelsymptome waren selten zu beobachten, denn das Erscheinungsbild der schweren B_1-Avitaminose ist häufig weitgehend überlagert durch Hungersymptome.

Einem Teil der Tiere aus diesem ersten Versuch (Versuch Nr. 1 B) wurde am 23. und 24., Tier Nr. 12 am 23., 24. und 26. und Tier Nr. 13 am 27., 28. und 32. Versuchstage je 0,5 mg Vitamin B_1 injiziert. Hierbei zeigte sich, daß bei Tier Nr. 7, 8 und 9 trotz dieser Vitamingabe kein Gewichtsanstieg eintrat, sondern das Gewicht gleich blieb, bei Tier Nr. 9 sogar noch um 1½ g fiel. Diese Tiere waren wahrscheinlich durch zu lange B_1-Avitaminose so geschädigt, daß sie auf Verabreichung des fehlenden Vitamins überhaupt nicht mehr reagierten und schließlich trotz der Vitamin-B_1-Gabe verendeten. Die Milzgewichte dieser verendeten Tiere waren nicht erhöht gegenüber den Milzgewichten der vitamin-B_1-freien Tiere. Bei den übrigen Tieren, die offenbar noch nicht irreparabel geschädigt waren, trat nach verhältnismäßig kurzer Zeit ein Gewichtsanstieg auf. Bei der Tötung stellte sich dann heraus, daß auch die Milz an diesem Gewichtsanstieg teilgenommen hatte.

Es war also bei den vitamin-B_1-frei gemachten Tieren die Frage nicht geklärt, ob das Fehlen des Vitamins B_1 an sich oder die durch B_1-Avitaminose hervorgerufene Gewichtsreduktion die Ursache der Milzatrophie war. Weiterhin erhob sich die Frage, ob dann bei diesen Tieren nach Gabe von Vitamin B_1 der Anstieg des Milzgewichtes auf dieses Vitamin direkt oder nur auf die allgemeine, durch das Vitamin erzeugte Körpergewichtszunahme zurückzuführen sei. Mit anderen Worten, der Versuch hatte für das Vitamin B_1 wohl bestätigt, was früher schon beim Fehlen des B-Komplexes beobachtet wurde, hatte aber keineswegs Klarheit darüber geschaffen, ob nun das Vitamin B_1 unmittelbar auf das lymphatische System Einfluß nimmt oder nur mittelbar auf dem Umwege über allgemeinen Körpergewichtsabfall und -anstieg.

War wirklich ein Einfluß des Vitamins B_1 vorhanden, so wurde er durch den bald nach der Vitamin-B_1-Gabe auftretenden Gewichtsanstieg verdeckt, das heißt, die Milz nahm ebenso wie jedes andere reduzierte Körpergewebe bei Auftreten dieses Gewichtsanstieges nur noch den ihr zukommenden Anteil an der allgemeinen Regeneration in Anspruch. Andererseits war aber auch klar, daß das lymphatische System als außerordentlich fein und empfindlich reagierendes System im Falle einer stimulierenden Wirkung von Vitamin B_1 schneller reagieren mußte als der Körper mit einem doch verhältnismäßig trägen Gewichtsanstieg. Die Gewichtszunahme der Milz müßte also eher einsetzen als die Zunahme des Körpergewichts, nicht jedoch eine Folge des Körpergewichtsanstieges sein, sofern sich das Vitamin B_1 direkt an das lymphatische System wendet.

Im Versuch Nr. 2 sollte diese Frage geklärt werden, zugleich aber auch, falls ein Einfluß des Vitamins B_1 nachzuweisen war, die optimale Einwirkungszeit von Vitamin B_1 vor dem wahrscheinlich erst später eintretenden Körpergewichtsanstieg gefunden werden. Es wurden Tiere im Gewicht von 12—14 g genommen. Nach Ablauf von ungefähr 23 Tagen wurden je 2 Tiere von etwa gleichem Anfangs- und gleichem jetzigen Körpergewicht in einen Käfig getan. Eins dieser beiden, gewichtsmäßig gut vergleichbaren Tiere erhielt jeweils eine einmalige Injektion von 0,5 mg Vitamin B_1. In gewissen Abständen wurde dann immer ein solches Paar Tiere getötet. In Tabelle 2 sind die entsprechenden Tiere nebeneinander gestellt. Es ergibt sich aus der Übersicht, daß die B_1-Avitaminose nicht so weit getrieben wurde wie in Versuch Nr. 1. Die Reduktion des Körpergewichts beträgt hier im Durchschnitt nur 20%. Demzufolge zeigen auch die Milzgewichte höhere Werte. Bei den Tieren, die Vitamin B_1 erhielten, trat in der Zeit von der Vitamin-B_1-Gabe bis zur Tötung keine Erhöhung des Körpergewichtes auf mit Ausnahme des Tieres, das erst nach 72 Stunden getötet wurde, bei dem der Körpergewichtsanstieg innerhalb dieser Zeit etwa 1½ g betrug. Man kann also damit rechnen, daß ein Körpergewichtsanstieg bei einem B_1-avitaminotischen Tier erst etwa 48 Stunden nach Gabe von Vitamin B_1 bemerkbar ist. Weiterhin ergibt sich, wie man aus Tabelle 2 entnehmen kann, daß das lymphatische System 20 Stunden nach der Vitamin-B_1-Injektion anscheinend noch nicht mit einer Milzgewichtserhöhung reagiert, daß diese nach 33 Stunden deutlich ist, ebenso nach 48 Stunden, daß sie aber bei 72 Stunden bereits infolge des einsetzenden Körpergewichtsanstieges in ihrer Beziehung zum Vitamin B_1 fraglich erscheinen kann. Zieht man nun die Werte für das Körperanfangs- und Endgewicht und für das Milzgewicht sowohl der vitamin-B_1-behandelten, als auch der vitamin-B_1-freien Tiere zusammen, so erhält man für die Milzgewichte 212 und 154 g. Da bei beiden Tiergruppen das Endgewicht nicht wesentlich verschieden ist, kann man diese Zahlen in das Verhältnis 212 : 154 oder 138 : 100 bringen, das heißt, bei den mit Vitamin B_1 behandelten Tieren besteht hier ein um 38% höheres Milzgewicht.

In einem dritten Versuche wurden diese Ergebnisse verwertet, und es sollten quantitativ genauere Werte für die Zunahme des Milzgewichtes nach Vitamin-B_1-Gabe ermittelt werden. Als Versuchstiere wurden Tiere im Gewicht von 11¼—15½ g genommen. Der Versuch erstreckte sich nur über 18 Tage, weil bereits nach dieser Zeit eine Reduktion des Körpergewichts um etwa 25% eingetreten war. Erst 40 Stunden vor der Tötung erhielt der eine Teil der vitamin-B_1-frei ernährten Tiere eine ein-

malige Injektion von 0,4 mg Vitamin B_1. Diese Injektion hatte in dieser kurzen Zeit noch keinen Gewichtsanstieg zur Folge, sondern die Gewichtskurve behielt während dieser 40 Stunden eine gleichbleibende Tendenz bei. An Hand der Übersicht Nr. 3 kann man eine gewaltige Steigerung des Milzgewichtes nach Gabe von Vitamin B_1 feststellen gegenüber den vitamin-B_1-freien Tieren. Addiert man die Gewichte der beiden Tiergruppen, so sieht man, daß die Körperendgewichte fast als gleich zu bezeichnen sind, da die Tiere ja auch getötet wurden, bevor sich die Vitamin-B_1-Gabe auf das Körpergewicht auswirken konnte. Bei dem geringen Unterschiede von 1¼ g oder 1% kann man sie praktisch gleichsetzen. Die Milzgewichte dagegen stiegen infolge der Vitamin-B_1-Gabe, wenn man den Unterschied der Milzgewichte der vitamin-B_1-freien und der mit Vitamin B_1 gespritzten Tiere als Anstieg bezeichnen darf, von 178 auf 281 mg oder von 100 auf 158, also um 58%. Zwei weitere mit Vitamin B_1 behandelte Tiere, für die jedoch keine entsprechenden vitamin-B_1-freien Tiere vorhanden waren, sind der Tabelle Nr. 3 am Schluß beigefügt.

Die beiden Versuche Nr. 2 und 3 hatten gesicherte Anhaltspunkte dafür ergeben, daß nach B_1-Avitaminose das Vitamin B_1 zunächst einmal ganz allein einen stimulierenden Einfluß auf die Restitution lymphatischen Gewebes ausübt, wenn natürlich zur restlosen Überwindung der Atrophie auch der erst später durch das Vitamin B_1 hervorgerufene Körpergewichtsanstieg notwendig ist. Ungeklärt blieb aber noch, wie weit die Milzgewichtsabnahme beim B_1-Mangel durch gleichlaufende Inanition, die ja mit der B_1-Avitaminose verbunden ist, überlagert wird.

Dieser Hungerzustand zeigte sich ja doch zunächst einmal in dem gewaltigen Gewichtsabfall, der in dem oben beschriebenen Versuch Nr. 1 bis zu 45% ging. Dabei hatten die Tiere das gesamte Körperfett eingebüßt. Ihren Grund hatten die Inanitionserscheinungen in einer hochgradigen Atonie des Magen- und Darmtraktes, die bei sämtlichen Tieren in ganz auffälliger Weise zu beobachten war. In den letzten Versuchstagen nahmen die Tiere nur in ganz beschränktem Umfange Nahrung zu sich; der Magen- und Darmkanal war ja mit Nahrungsstoffen angefüllt, die wegen dieser Atonie jedoch nicht verarbeitet und weiterbefördert werden konnten. Die Tiere verhungern also geradezu bei vollem Magen. Nun erweist sich aber nach dem, was wir wissen, das lymphatische System als außerordentlich empfindlich gegenüber allen Schädigungen irgendwelcher Art, wie zum Beispiel Arsen, Röntgenbestrahlung und auch Hunger. Andererseits wäre aber auch daran zu denken, daß die bei der B_1-Avi-

taminose entstehende Brenztraubensäure Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt des Organismus verursacht, die tiefgreifende Einwirkungen auf das lymphatische System zur Folge haben können, wie Höpke gezeigt hat.

Eine Möglichkeit, die direkten Einwirkungen des Vitamin-B_1-Mangels auf das Milzgewicht zu studieren, besteht darin, daß man Tiere durch mangelhafte Ernährung zu derselben Gewichtsabnahme bringt, wie sie im Verlaufe einer B_1-Avitaminose auftritt. Man kann dann das Milzgewicht der Tiere, die im Verlaufe der B_1-Avitaminose ¼ ihres Körpergewichtes einbüßten, vergleichen mit dem Milzgewicht von Tieren, die durch Reduktion ihres normalen Futters im Verlaufe von etwa 10 Tagen auch ¼ ihres Körpergewichts verloren. Zu diesem Zweck wurden Hungerversuche angestellt. Tiere wurden in Einzelkäfige gesetzt und erhielten zweimal am Tage eine entsprechend verringerte, aber normale Nahrung, bestehend in Gerste und Weizen. Das Ergebnis dieses Versuches zeigt Übersicht Nr. 4 A. Vergleicht man jetzt die beim Hungerversuch gewonnenen Zahlen aller Tiere:

Anfangsgewicht in g	Endgewicht in g	Milzgewicht in mg
165¼	125	263

mit den Zahlen aller Tiere vom Vitamin-B_1-Mangelversuch Nr. 3:

Anfangsgewicht in g	Endgewicht in g	Milzgewicht in mg
145	109	178

so erscheint zunächst der Gewichtsunterschied zu groß, da doch beim Hungerversuch schwerere Tiere verwendet wurden, als daß man einen praktisch zuverlässigen Vergleich durchführen könnte. Aber bei einem Durchschnittsanfangsgewicht der Tiere beim Hungerversuch von 15,0 g mit einer nur geringen Schwankungsbreite von $\pm$ 0,4 und beim Vitamin-B_1-Mangelversuch von 13,2 g mit einer Schwankungsbreite von $\pm$ 1,1 hat die Milz normaler Tiere etwa den gleichen prozentualen Anteil am Körpergewicht. Man kann also bei beiden Versuchen die Zahlen umrechnen, auf ein Körperanfangsgewicht von 100 g bezogen, ohne daß man damit allzu ungenau wird, denn die Milz eines 15 g schweren Tieres hat ja etwa denselben Anteil am Körpergewicht wie die eines 13,2 g schweren Tieres.

Die Umrechnung ergibt beim Hungerversuch:

Anfangsgewicht in g	Endgewicht in g	Milzgewicht in mg
100	75,6	159

und beim Vitamin-B_1-Mangelversuch:

Anfangsgewicht	Endgewicht	Milzgewicht
in g	in g	in mg
100	75,2	123

Somit verhalten sich die Milzgewichte wie 159:123 oder 129:100.

Leider besteht infolge der hohen Körper-Anfangs- und Endgewichte dieses Hungerversuches nur bei 5 Tieren die Möglichkeit eines direkten Vergleiches mit entsprechenden vitamin-B_1-frei ernährten Tieren vom Versuch Nr. 3. Diese Gegenüberstellung enthält Tabelle Nr. 4 B. Man ersieht daraus, ebenso wie bei der immerhin doch anfechtbaren Umrechnung, daß bei Vitamin-B_1-Mangel eine erheblich stärkere Verminderung des Milzgewichtes einsetzt, als bei bloßem Hunger. Da die Körperendgewichte in ihrer Summe sowohl bei den Hungertieren als auch bei den vitamin-B_1-frei ernährten Tieren etwa gleich sind, kann man die Milzgewichte zueinander in Beziehung setzten. Es ergibt sich bei diesem direkten Vergleich ein noch höherer Unterschied als bei der Umrechnung, nämlich ein Verhältnis 123 : 86 oder 143 : 100. Somit hatte der Versuch die Vermutung bestätigt, daß reiner Hunger nie zu einer so weitgehenden Milzatrophie führt wie B_1-Avitaminose, wenn bei dieser sicherlich auch die gleichlaufenden Inanitionsfolgen an der Milzgewichtsabnahme beteiligt sind.

Da sich nun beim Vergleich der beiden Versuche herausgestellt hat, daß bei der im Verlaufe der B_1-Avitaminose auftretenden Gewichtsreduktion eine stärkere Einschmelzung lymphatischen Gewebes auftritt als bei einer entsprechenden Gewichtsabnahme durch Hunger, war die Frage aufgeworfen, ob B_1, im Überschuß gegeben, imstande ist, diese bei reinem Hunger auftretende Einschmelzung lymphatischen Gewebes aufzuhalten. Ist Vitamin B_1 in der Lage, die bei Hunger auftretende Einschmelzung von Körpergewebe, an der ja alle Gewebsarten ihren bestimmten Anteil haben, zugunsten des lymphatischen Gewebes zu verschieben, lautete nun die Fragestellung. Auch in dieser Richtung wurde ein Versuch unternommen. Tiere im Gewicht von 14—16 g fanden dabei Verwendung. Sie erhielten normales, entsprechend verringertes Futter, bestehend in Weizen und Gerste, über eine Zeit von 13 Tagen, während der ihr Körpergewicht langsam auf 12 bis 11¼ g herabgesetzt wurde. In dieser Zeit erhielt ein Teil der Versuchstiere täglich eine Injektion von 0,1 mg Vitamin B_1 + 0,004 mg Vitamin B_2. Das Versuchsergebnis zeigt Übersicht Nr. 5. Auffallend bei diesem Versuch sind die hohen Milzgewichte, die jedoch bei allen Tieren erhöht sind. Grund dafür

ist, daß es sich dabei um einen frisch bezogenen Tierstamm handelt. Schon aus diesem Grunde läßt sich dieser Versuch nicht mit anderen Versuchen vergleichen, wie überhaupt Vergleiche zwischen verschiedenen Tiergruppen undurchführbar, zum mindesten anfechtbar sind, so daß ich darauf vollkommen verzichtet habe, wenn nicht das Tiermaterial unter den gleichen Bedingungen am gleichen Ort aufgewachsen war. Die Tiere einer Versuchsserie, bei der diese Bedingungen erfüllt sind, können natürlich miteinander verglichen werden. Es zeigt sich also hier, daß die Tiere, die zusätzlich Vitamin B_1 erhielten, eine geringere Milzabnahme erlitten als die anderen Hungertiere. Die Milzgewichte verhalten sich wie 211,5 : 180 oder 117,4 : 100.

Nun stand noch eine Frage offen, ob nämlich Vitamin B_1 auch im vollkommen gesunden, weder durch Hunger noch durch B_1-Avitaminose geschwächten Organismus irgendwelche Einwirkungen auf das lymphatische Gewebe auszuüben vermag. Nach den bisherigen Versuchsergebnissen konnte ja möglicherweise bei Gabe von Vitamin B_1 eine Vergrößerung der Milz gegenüber anderen normal ernährten Tieren auftreten. Es bestand jedoch von vornherein keine allzugroße Hoffnung, durch überschüssige Vitamin-B_1-Gaben einen Effekt auf das lymphatische Gewebe, beziehungsweise auf das Milzgewicht zu erzielen. Denn die wasserlöslichen Vitamine, zu denen das Vitamin B_1 gehört, werden im Organismus kaum oder nur wenig gespeichert, und eine vermehrte Zufuhr wird durch gesteigerte Ausscheidung kompensiert, was sich besonders klar für Vitamin C nachweisen ließ. Dies ist auch der Grund, weshalb es keine Hypervitaminosen bei wasserlöslichen Vitaminen gibt. Am Milzgewicht bot sich eine Gelegenheit, zu prüfen, ob überhaupt durch überschießende Zufuhr von Vitamin B_1 Einwirkungen auf das lymphatische System zu erzielen sind.

In einem in diesem Sinne durchgeführten Versuch bestand folgende Versuchsanordnung: Junge männliche Mäuse von 4½ bis 6 g erhielten täglich zur Normalkost Vitamin B_1 injiziert. Der Versuch erstreckte sich über 23 Tage. Als Dosis erhielten die Tiere in den ersten 6 Tagen des Versuchs 0,007 mg, in weiteren 7 Tagen 0,03 mg und in den letzten 10 Tagen 0,06 mg Vitamin B_1. Die Kontrolltiere, bei denen also diese Injektionen fortfielen, wurden im gleichen Käfig gehalten. Das Ergebnis zeigt Tabelle Nr. 6. Daraus ist ersichtlich, daß die Milzgewichte in jedem einzelnen Falle bei den mit Vitamin B_1 behandelten Tieren erheblich höher liegen als bei den Kontrolltieren. Die Summen der Milzgewichte beider Tiergruppen verhalten sich wie 344 : 210 oder 164 : 100. Berücksichtigt man den Gewichtsunterschied, der bei den Summen der Körperendgewichte da-

durch zustande kommt, daß sich bei den mit Vitamin B_1 behandelten Tieren teilweise höhere Gewichte zeigen, so würde die Erhöhung der Milzgewichte etwa 50% betragen gegenüber den nicht mit Vitamin B_1 behandelten Tieren.

Bei weiteren Versuchen dieser Art ließ sich aber dieses Ergebnis weder stützen noch grundsätzlich widerlegen. Als Beispiel eines derartigen negativen Resultates sei noch Tabelle Nr. 7 angeführt. Bei diesem Versuch wurden alle männlichen und weiblichen Tiere aus vier verschiedenen Würfen verwendet, die an drei aufeinanderfolgenden Tagen erfolgt waren. Die Tiere hatten ein Gewicht von 2¾—7 g, hatten also in der kurzen Zeit von etwa 26 Tagen, die zwischen den Würfen und dem Beginn des Versuches verstrichen waren, schon eine recht unterschiedliche Entwicklung durchgemacht. Der Versuch dauerte 17 Tage, während deren ein Teil von den Tieren zur Normalkost täglich Vitamin B_1 injiziert erhielt und im gleichen Käfig mit den Kontrolltieren gehalten wurde. In den ersten 7 Tagen des Versuchs erhielten sie je 0,01 mg, während weiterer 6 Tage 0,02 mg und während der letzten 4 Tage 0,05 mg Vitamin B_1. Nur bei 8 Tieren, die mit Vitamin B_1 behandelt wurden, war gewichtsmäßig ein Vergleich mit entsprechenden Kontrolltieren möglich, den Tabelle Nr. 7 zeigt. Man ersieht aus ihr, daß die Summe der Milzgewichte bei beiden Tiergruppen etwa gleich ist.

Weiterhin konnte festgestellt werden, daß das Wachstum der Versuchstiere trotz der verhältnismäßig hohen Mengen von Vitamin B_1 in keiner Weise beeinflußt wurde. Die Gewichtskurven zeigten bei allen Tieren einen den Kontrolltieren entsprechenden, normalen Anstieg. Dieses Ergebnis stimmte mit den bisherigen Erfahrungen über die Verträglichkeit des kristallisierten Vitamins B_1 überein und zeigt, daß eine zusätzliche, den Tagesbedarf wesentlich überschreitende Menge von Vitamin B_1 ohne jegliche Störung vertragen wird.

Da sich infolge der widersprechenden Versuchsergebnisse kein klares Urteil über die Beeinflussung des lymphatischen Systems im normalen Organismus durch überschießende Vitamin-B_1-Gaben fällen ließ, wurde nun untersucht, ob das menschliche Blutbild nach längerer Zufuhr hoher Vitamin-B_1-Dosen eine Veränderung der Lymphozytenzahlen aufweist. Drei Versuchspersonen, bei denen durch mehrmalige Untersuchungen vor Beginn des Versuches das Blutbild festgelegt war, erhielten 9 Tage lang jeweils 5 mg Vitamin B_1 in Tablettenform. Die jeden zweiten Tag vorgenommene Blutbildbestimmung ergab keine erkennbare Veränderung der absoluten und relativen Lymphozytenzahlen. Unter Berücksichtigung dieses Ergebnisses muß wohl trotz der bei der einen Versuchsserie Nr. 6 erzielten

höheren Milzgewichte gefolgert werden, daß im normalen Organismus die Vitamin-B_1-Zufuhr keine mit den hier angewandten Untersuchungsmethoden faßbaren Veränderungen am lymphatischen System bewirkt.

Besprechung der Ergebnisse.

Aus den vorliegenden Untersuchungen ergibt sich nun folgendes: Bei der B_1-Avitaminose tritt eine hochgradige Atrophie der Milz ein, wobei bei einzelnen Versuchstieren das Milzgewicht eine Reduktion von etwa 50—60 mg bis auf 10 mg erfährt. Es ist klar, daß das Milzgewicht einen relativ rohen Test darstellt, da einmal schon normalerweise infolge geringer, nicht erkennbarer Anläße in den Milzgewichten erhebliche Schwankungen bestehen und weiter natürlich der Blutgehalt der Milz im Augenblick des Todes von maßgeblichem Einfluß auf das Organgewicht ist. Aber wenn man sich auch über diese Fehlerquellen vollkommen im klaren ist, so sind doch andererseits die Unterschiede der Milzgewichte bei jeder einzelnen Versuchsserie so ausgeprägt, daß der Befund der Milzreduktion bei B_1-Avitaminose als gesichert gelten kann. Im übrigen wurden durch Verwendung eines großen Tiermaterials, aus dem immer nur Vergleichsfälle mit so gut wie völlig gleichem Körper-Anfangs- und Endgewicht herausgenommen wurden, diese Fehlerquellen auf ein Mindestmaß herabgesetzt. Besonders wesentlich erscheint der Umstand, daß es gelingt, durch B_1-Zufuhr im fortgeschrittenen Stadium der B_1-Avitaminose einen auffallenden Milzgewichtsanstieg innerhalb von 40 Stunden zu erzielen, der dem Körpergewichtsanstieg weit vorauseilt. Daraus darf wohl gefolgert werden, daß das Vitamin B_1 in besonderer Beziehung zum lymphatischen Gewebe steht, und daß die Reduktion des lymphatischen Gewebes doch ein besonderes Merkmal der B_1-Avitaminose darstellt. Wie aber in der Einleitung und Fragestellung bereits hervorgehoben wurde, führt auch der Hungerzustand zur Einschmelzung lymphatischen Gewebes, und es war daher notwendig, die bei B_1-Avitaminose gefundenen Veränderungen im Milzgewicht mit denen bei Hunger zu vergleichen. Die Milzreduktion, die durch Hunger erzielt wurde, war keinesfalls so hochgradig, wie durch reine B_1-Avitaminose. Die zusätzliche Gabe von Vitamin B_1 bei Hungerkost ergab gegenüber Vergleichstieren ohne Vitamin-B_1-Gabe eine wesentlich geringere Milzabnahme. Bis zu einem gewissen Grade sind diese Verhältnisse mit der bei B_1-Avitaminose auftretenden Nebennierenrindenhypertrophie vergleichbar. Bei der Taube tritt auch im Hungerzustand Nebennierenrindenhypertrophie auf, sie läßt sich

aber unterdrücken durch zusätzliche Vitamin-B_1-Gabe. Das Ergebnis der Hungerversuche zeigt also, daß die Verhältnisse bei Vitamin-B_1-Mangel und Hungerzustand doch verschieden gelagert sind, wenn auch zugegeben werden muß, daß die Veränderungen des lymphatischen Gewebes sicherlich ursächlich mit beiden Faktoren verknüpft sind, nämlich sowohl mit dem Vitamin-B_1-Mangel als auch mit dem damit verbundenen Inanitionszustand. Die histologische Auswertung des Untersuchungsmaterials ist im einzelnen noch nicht vorgenommen worden, doch ließ sich bei den durchgeführten Stichproben folgender Befund erheben: Bei den vitamin-B_1-freien Tieren ist die Milz hochgradig an Lymphozyten verarmt. Die Lymphozytenanhäufungen um die Zentralarterien sind kaum erkennbar, während bei den Mangeltieren, die 40 Stunden nach Vitamin-B_1-Injektion getötet wurden, bereits wieder deutlich malpighische Körperchen sichtbar sind und das Retikulum erheblich zahlreicher mit Lymphozyten durchsetzt ist. Auch diese Beobachtung, die aber, wie bereits gesagt, nur im Rahmen vororientierender Untersuchungen gemacht wurde, weist darauf hin, daß dem Vitamin B_1 wesentliche Bedeutung für die Restitution des lymphatischen Gewebes zukommt.

Wie sind nun die durch die dargelegten Befunde aufgezeigten Beziehungen des Vitamins B_1 zum lymphatischen Gewebe zu erklären? Hammar hat, wie bereits erwähnt wurde, auf Grund von Wachstumsversuchen an Kaulquappen die Vermutung ausgesprochen, die Lymphozyten könnten Träger von B-Vitaminen sein. Trotz des nach verschiedenen Untersuchern ziemlich hohen Gehaltes lymphozytenreicher Gewebe an Vitamin B, wie zum Beispiel des Thymus, scheint diese Auffassung vorläufig nicht ausreichend begründet zu sein. Die Veränderungen, die der Vitamin-B_1-Mangel hervorruft, können vorläufig viel eher als indirekte Einflußnahme erklärt werden. Es ist nämlich vorstellbar, daß durch die Anhäufung von Zwischenprodukten des beim Vitamin-B_1-Mangel gestörten Kohlehydratstoffwechsels Störungen im Säure-Basen-Haushalt der Gewebe eintreten, die nach Höpke, wie bereits gesagt wurde, von entscheidendem Einfluß auf das lymphatische Gewebe sein können. Demnach wäre auch für die Veränderungen im lymphatischen Gewebe die beim Vitamin-B_1-Mangel vorliegende Kohlehydratstoffwechselstörung als alleinige Ursache anzusehen, so wie sie sich auch für das klinische Symptomenbild der Beri-Beri als kausaler Faktor ergeben hat.

Mit dieser Auffassung durchaus im Einklang steht auch das Ergebnis der letzten Versuchsserie, nämlich der Versuch einer Beeinflussung des lymphatischen Gewebes durch zusätzliche, den

Tagesbedarf weit überschreitende Vitamin-B_1-Mengen. Nur in einem Versuch ließen sich durch Vitamin-B_1-Injektionen erhöhte Milzgewichte erzielen. Da dieses Ergebnis bei Wiederholungen der Versuchsserien nicht einwandfrei reproduzierbar war, erscheint es unwahrscheinlich, daß das Vitamin B_1 einen Effekt auf das normale lymphatische Gewebe ausübt. Die sichere Entscheidung über die Frage einer Einflußnahme des Vitamins B_1 auf direktem oder auf indirektem Wege auf das lymphatische System wäre auf folgende Weise möglich: Bekanntermaßen können Tiere völlig vitamin-B_1-frei ernährt werden, ohne daß irgendwelche Mangelsymptome auftreten, wenn die Kohlehydrate der Nahrung isokalorisch durch Fett ersetzt werden. Bei derartigen Versuchstieren müßte das lymphatische Gewebe völlig unbeeinflußt bleiben, wenn die Annahme der indirekten Einflußnahme des Vitamins B_1 über den gestörten Kohlehydratstoffwechsel zu Recht besteht.

Zusammenfassung.

1. Bei Vitamin-B_1-Mangel tritt eine hochgradige Reduktion des lymphatischen Gewebes ein, die zahlenmäßig am Milzgewicht ermittelt wurde.

2. Nach Vitamin-B_1-Injektion steigt das Milzgewicht beim Vitamin-B_1-Mangeltier innerhalb von 40 Stunden schon um über 50% an, während das Körpergewicht erst nach 72 Stunden zunimmt.

3. Beim Hunger tritt gleichfalls eine Milzreduktion ein; sie erreicht aber nicht das Ausmaß der beim Vitamin-B_1-Mangel beobachteten Abnahme. Sie ist durch zusätzliche Vitamin-B_1-Gabe während der Verabreichung der Hungerkost teilweise unterdrückbar.

4. Bei normal ernährten Tieren konnte keine sichere Beeinflussung des Milzgewichtes durch zusätzliche Vitamin-B_1-Verabreichung beobachtet werden.

5. Aus dem Ergebnis der Untersuchungen ist zu schließen, daß zwischen dem Vitamin B_1 und dem lymphatischen Gewebe wichtige Beziehungen bestehen. Die Einflußnahme des Vitamins kommt aber vermutlich nicht durch direkte Einwirkung auf das lymphatische Gewebe zustande. Wahrscheinlich ist die Ansammlung von Zwischenprodukten des gestörten Kohlehydratstoffwechsels im Gewebe für die Veränderungen des außerordentlich fein reagierenden lymphatischen Gewebes verantwortlich zu machen.

Versuch Nr. 1.

A.

Vitamin-B_1-frei ernährte Tiere.

Nr.	Todestag und -art	Endgewicht in g	Milzgewicht in mg
1	18. Tag verendet	8	25
2	23. Tag verendet mit Polyneuritisersch.	8	10
3	25. Tag verendet	8	10
4	25. Tag getötet	8	12
5	26. Tag getötet	8	8
6	27. Tag getötet	8	35

B.

Vitamin-B_1-frei ernährte Tiere, die vor dem Tode Gaben von je 0,5 mg Vitamin B_1 erhielten.

Nr.	Todest. u. -art	Tage d. Vit.-B_1-Gabe	Gew. a. Tage d. Vit.-B_1-Gabe in g	Endgew. in g	Milzgew. in mg
7	25. Tag verendet	23. u. 24.	9	9	10
8	25. Tag verendet	23. u. 24.	8	8	11
9	26. Tag verendet	23. u. 24.	9½	8	19
10	25. Tag getötet	23. u. 24.	8	9	18
11	26. Tag getötet	23. u. 24.	9	10	15
12	28. Tag getötet	23., 24. u. 26.	8	8½	9
13	33. Tag getötet	27., 28. u. 32.	9	13	55

Versuch Nr. 2.

Wirkung von 0,5 mg Vitamin B_1 auf das Milzgewicht vitamin-B_1-freier Tiere ohne Anstieg des Körpergewichts.

	Tiere mit Vitamin-B_1-Injektion				Vitamin-B_1-freie Tiere		
Tag d. Tötung	Zahl d. Std. nach Vit.-B_1-Gabe	Anf.-gew. in g	Endgew. in g	Milzgew. in mg	Anf.-gew. in g	Endgew. in g	Milzgew. in mg
21.	20	12	10½	25	12	10½	28
25.	33	14	12	45	14	11½	36
25.	33	14	12	69	13½	12½	42
26.	48	12	10	38	13	10	34
27.	72	13	11½	35*)	12	9½	14
Summen der Gew.		65	56	212	64½	54	154

*) Nur bei diesem Tier erhöhte sich das Körpergewicht um 1½ g nach Gabe von Vitamin B_1.

Versuch Nr. 3.

Vitamin-B_1-freie Tiere, von denen eine Gruppe 40 Stunden vor der Tötung 0,4 mg Vitamin B_1 erhielt.

Vitamin B_1 injiziert			Vitamin-B_1-frei		
Anfangsgew. in g	Endgew. in g	Milzgew. in mg	Anfangsgew. in g	Endgew. in g	Milzgew. in mg
15	12¼	30	16½	13	26
15½	11¼	37	15½	11	14
15	11¾	26	13½	11¾	17
13	10	19	13¼	8¾	14
12½	11	29	12½	9½	15
12½	9¾	23	12	9½	17
12	8½	28	12¾	8¾	9
11½	9½	30	12½	9	12
11½	9	28	12¼	9¾	27
11¼	9½	18	12¼	9½	15
12	7¾	13	12	8½	12
Summen der Gewichte:					
141¾	110¼	281	145	109	178
Weitere Tiere mit Vitamin-B_1-Injektion					
15½	13	32			
13	10¾	22			

Versuch Nr. 4.

A.

Tiere, die durch Einschränkung des Futters zur Gewichtsabnahme gebracht wurden.

Anfangsgewicht in g	Endgewicht in g	Milzgewicht in mg
16	12½	37
14¾	11	20
14¾	11¼	26
14½	9½	22
14¼	10	18
14½	10½	17
15	11½	20
16	11½	22
15½	12½	27
15	12½	29
15	12¼	25
Summen der Gewichte: 165¼	125	263

Versuch Nr. 4.

B.

Vergleich von Tieren aus dem Hungerversuch (Nr. 4 A) mit vitamin-B_1-freien Tieren (Versuch Nr. 3).

Hungertiere			Vitamin-B_1-freie Tiere		
Anfangsgew. in g	Endgew. in g	Milzgew. in mg	Anfangsgew. in g	Endgew. in g	Milzgew. in mg
16	12½	37	16½	13	26
14¾	11	20	15½	11	14
14¾	11¼	26	13½	11¾	17
14½	9½	22	13¼	8¾	14
14¼	10	18	12½	9½	15
Summen der Gewichte:					
74¼	54¼	123	71¼	54	86

Versuch Nr. 5.

Gabe von Vitamin B_1 bei quantitativ unzureichender Ernährung.

Hungertiere mit Gabe von Vit. B_1			Hungertiere		
Anfangsgew. in g	Endgew. in g	Milzgew. in mg	Anfangsgew. in g	Endgew. in g	Milzgew. in mg
16	12	63	16	11¾	56
15¾	12	75	16	11¼	76
15½	11¾	64	14	11½	48
14	12½	86			
15	12	75			
15½	11¾	60			
Summen der Gewichte:					
91¾	72	423	46	34½	180
dividiert durch 2:					
46	36	211½			

Versuch Nr. 6.

Normal gefütterte männliche Tiere, von denen eine Gruppe fortlaufend Vitamin B_1 injiziert erhielt.

Vitamin B_1 injiziert			Kontrolltiere		
Anfangsgew. in g	Endgew. in g	Milzgew. in mg	Anfangsgew. in g	Endgew. in g	Milzgew. in mg
5½	12¾	72	6	12¾	38
4½	12	67	5	10	40
4½	10¾	57	4½	10¼	43
6	12¼	58	5	11	48
5	12¼	90	5	11¼	41
Summen der Gewichte:					
25½	60	344	25½	55¼	210
Weitere Tiere mit Vitamin-B_1-Injektion					
6	13¼	59			
6	15	60			

Versuch Nr. 7.

Normal gefütterte männliche und weibliche Tiere, von denen eine Gruppe fortlaufend Vitamin B_1 injiziert erhielt.

Männliche Tiere

Vitamin B_1 injiziert			Kontrolltiere		
Anfangsgew. in g	Endgew. in g	Milzgew. in mg	Anfangsgew. in g	Endgew. in g	Milzgew. in mg
5½	11	60	5¾	11¼	61
6½	9¾	41	6¼	8¾	27
6	8¼	39	4¼	8¾	42
3½	6¾	19	3½	8	28
Summen der Gewichte:					
21½	35¾	159	19¾	36¾	158

Weibliche Tiere

Vitamin B_1 injiziert			Kontrolltiere		
Anfangsgew. in g	Endgew. in g	Milzgew. in mg	Anfangsgew. in g	Endgew. in g	Milzgew. in mg
7	12¼	58	6½	11¼	62
6½	10½	53	6½	11	50
3¼	6	20	3½	6½	17
3	5½	17	2¾	5½	13
Summen der Gewichte:					
19¾	34¼	148	19¼	34¼	142

Literatur.

Funk, C. and Douglas, M.: J. physiol. 47/475. 1913/14.

Cramer, Drew, Mottram: Lancet II Sep. 1—19. 1921.

Lopez Lomba: C. r. Acad. sci. Paris 176/1417.

Gioia, C. di: Ann. chir. med. exp. 15. 1925.

Spence, A. W.: Brit. J. of exp. Path. 13/157. 1932.

Hammar, J. Aug.: Die Normal-Morphologische Thymusforschung. Johann Ambrosius Barth. Verlag Leipzig 1936.

Höpke, Hermann, Hempfing, Werner und Desaga, Hans: Z. f. Anat. u. Entwicklungsgeschichte 108. Bd. 4/5. Heft 644. 1938.

Lebenslauf.

Am 24. Juli 1915 wurde ich als Sohn des Zigarrenfabrikbesitzers Albin Goldammer in Brieg, Bez. Breslau, geboren. Nach vierjähriger Grundschulzeit von 1921—1925 auf der Evangelischen Knabenvolksschule wurde ich Ostern 1925 in die Sexta des Humanistischen Gymnasiums zu Brieg aufgenommen. Während meiner Gymnasialzeit trat ich am 1. Juli 1932 dem Nationalsozialistischen Schülerbund und bald darauf der Hitlerjugend bei. Am 1. Juni 1933 wurde ich in die SA. überwiesen, der ich heute noch angehöre. Am 1. Februar 1934 wurde ich in die NSDAP. aufgenommen. Im Frühjahr 1934 legte ich nach glattem Durchlauf aller Klassen meine Reifeprüfung ab. Anschließend ging ich vom 7. Mai bis 15. Oktober 1934 in den Freiwilligen Arbeitsdienst. Am 26. Oktober des gleichen Jahres schrieb ich mich als Student der Medizin bei der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau ein. Nach zwei Semestern legte ich das Präphysikum, nach fünf Semestern das Physikum und nach zehn Semestern vom 28. August bis 27. September 1939 das Staatsexamen mit dem Gesamturteil „Gut" ab. Am 30. August 1939 wurde ich zum Heere einberufen und mußte die Prüfungen der restlichen Fächer während einer einwöchigen Urlaubszeit ablegen. Zurzeit diene ich bei der Sanitäts-Ersatz-Abteilung 8 in Breslau-Rosenthal.

Hans Goldammer.